

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Dislipidemias

DR. ANTONIO ARTEAGA LLONA
Profesor Titular de Medicina
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

DR. NICOLAS VELASCO FUENTES
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Se define como dislipidemias a un conjunto de síndromes caracterizados por cambios en los niveles de las lipoproteínas séricas y de sus lípidos componentes, hasta un nivel que significa riesgo para la salud. Para poder entender su diagnóstico y características clínicas es indispensable adquirir una visión panorámica del metabolismo de las lipoproteínas y de su papel en la patogenia de las enfermedades asociadas, la aterosclerosis clínica y la pancreatitis aguda necrótica hemorrágica.

LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

Las lipoproteínas son moléculas constituidas por material lipídico (colesterol esterificado y libre, fosfolípidos, triglicéridos) y componentes proteicos denominados apolipoproteínas. Su principal función es el transporte lipídico en un medio acuoso como el plasma.

En forma tradicional, se distinguen cuatro fracciones entre las lipoproteínas: los quilomicrones, las de muy baja densidad (*very low density lipoprotein VLDL*), de baja densidad (*low density lipoprotein LDL*) y las de alta densidad (*high density lipoprotein HDL*). Los quilomicrones y VLDL son ricos en triglicéridos; los primeros provienen de la dieta (exógenos) y las segundas de síntesis endógena. Las LDL contienen predominantemente colesterol y son la

principal forma de exportación de éste hacia la periferia. Las HDL representan el sistema de transporte retrógrado de lípidos, preferentemente colesterol, desde la periferia hacia el hígado.

Las apolipoproteínas tienen otras importantes funciones, además de permitir la solubilización y transporte de los lípidos en el plasma.

1. Participan activamente en el metabolismo de las lipoproteínas
2. Las dirigen hacia sus receptores específicos
3. Tienen un papel en la captación intravascular de lípidos.

Se reconocen varios tipos con sus respectivas isoformas, las que se detallan en la Tabla 1.

SISTEMA LIPASA LIPOPROTEICA Y LCAT

Existen dos sistemas enzimáticos de gran importancia en el metabolismo de las lipoproteínas: el sistema lipasa lipoproteica y el de la lecitina acetil colesterol transferasa (LCAT). Las lipasas lipoproteicas son extrahepáticas y hepáticas; el primer sistema es insulino-dependiente, se sintetiza a nivel intracelular en el endotelio; es translocado a la superficie y liberado por la heparina; su activación depende de la apo C. La LCAT es responsable de la esterificación del colesterol y es estimulada por la apo A1.

TABLA 1
 APOLIPOPROTEINAS

TIPOS SUBTIPOS	LIPOPROTEINAS QUE CONFORMAN	FUNCIONES ESPECIFICAS
A (A1 - A2)	HDL Quilomicrones	A1: Estímulo de lecitin acyl colesterol transferasa (LCAT)
B (B100 - B48)	Quilomicrones (B48) LDL (B100) VLDL (B100) IDL (B100)	
C (C1 - C2 - C3)	Quilomicrones (C2) HDL (C2)	C1: Activa LCAT C2: Estimula lipasa lipoproteica C3: Inhibe lipasa proteica
E (E2, E3, E4)	IDL Quilomicrones HDL VLDL	Dirigen lipoproteinas a receptores especificos

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

Quilomicrones. Se sintetizan en la pared intestinal (Figura 1), siendo sus componentes apoproteicos iniciales la B48 y la apo A1, y su fracción lipídica proveniente fundamentalmente de la dieta. De hecho, la mayoría de los triglicéridos tienen este origen, mientras que sólo el 50% de su colesterol es dietario, ya que el resto corresponde a síntesis y secreción intestinal. Una vez ingresados al espacio intravascular, reciben apo C2 y E desde las HDL. A nivel del endotelio de los tejidos periféricos, de preferencia muscular y adiposo, la apo C2 activa el sistema lipasa lipoproteica, iniciándose la hidrólisis de los triglicéridos transportados por los quilomicrones. En esta fase se transfiere apo C y A hacia HDL, conformándose una molécula con un mayor contenido proporcional de colesterol y fosfolípidos, además de apo B48 y E, denominada *remanente* de quilomicrones, la cual es captada por receptores específicos a nivel hepático.

VLDL. Son sintetizadas en el hígado (Figura 2). Contienen apo B100, C, E, triglicéridos y colesterol. En circulación enriquecen su contenido en apo C y E por transferencia desde las HDL. Al igual que los

quilomicrones, se dirigen al endotelio vascular, donde los triglicéridos son hidrolizados. A partir de este punto, el metabolismo de VLDL se divide en dos vías. En la primera, que constituye el 75% del total, la apo C es transferida a HDL, quedando un compuesto con proporción equilibrada de colesterol y triglicéridos, apo B100 y E, denominado *remanente* de VLDL o IDL (*intermediate density lipoprotein*), el cual es captado por receptores hepáticos, apo E afines. El 25% restante de las VLDL permanece en circulación, experimentando la hidrólisis de la mayor parte de los triglicéridos restantes y transfiriendo apo E y C hacia HDL, dando origen de esta forma a una lipoproteína con sólo B100 y rica en colesterol, denominada LDL.

LDL. Las LDL son captadas por receptores específicos a nivel hepático y periférico (Figura 3), internadas a la célula y liberado su colesterol, produciéndose tres hechos fundamentales:

1. Inhibición de la síntesis de receptores
2. Inhibición de hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCoA reductasa), enzima clave en la síntesis de colesterol de la célula
3. Activación de acyl colesterol acyl transferasa (ACAT), que promueve la esterificación del colesterol ingresado.

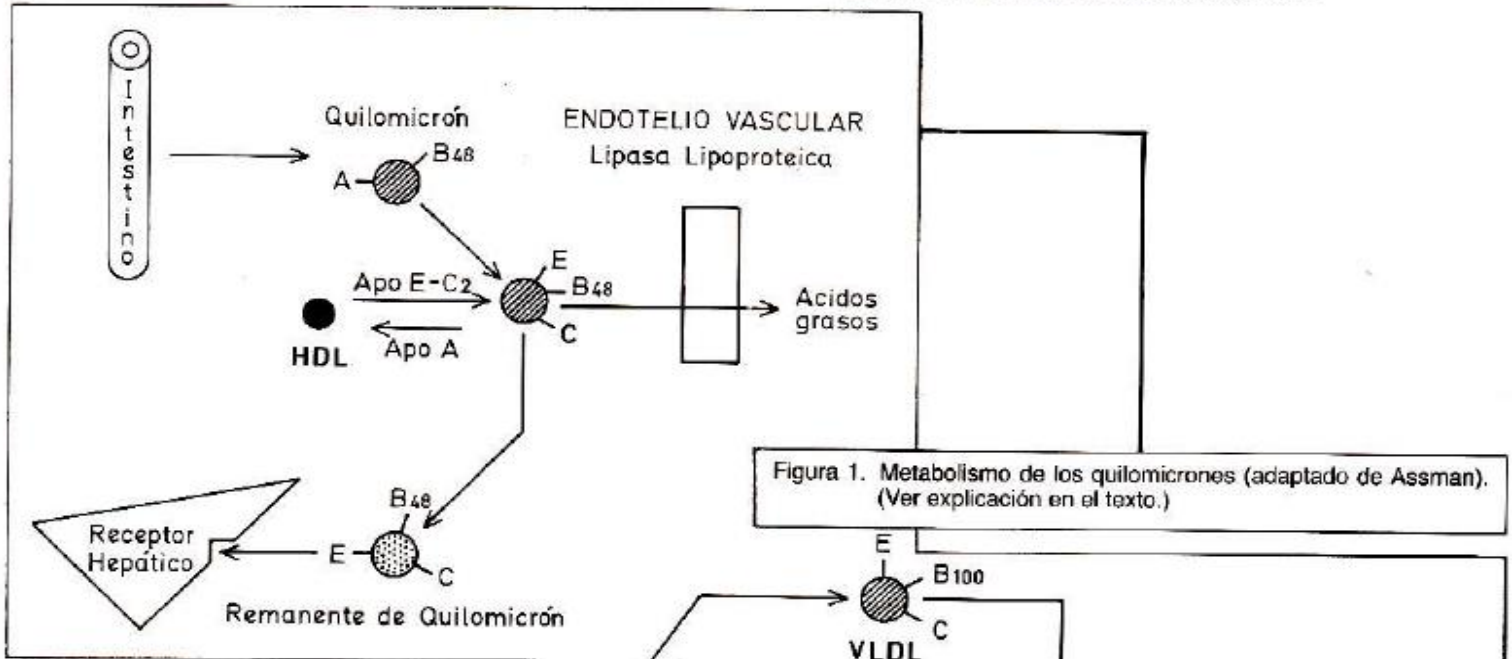


Figura 1. Metabolismo de los quilomicrones (adaptado de Assman). (Ver explicación en el texto.)

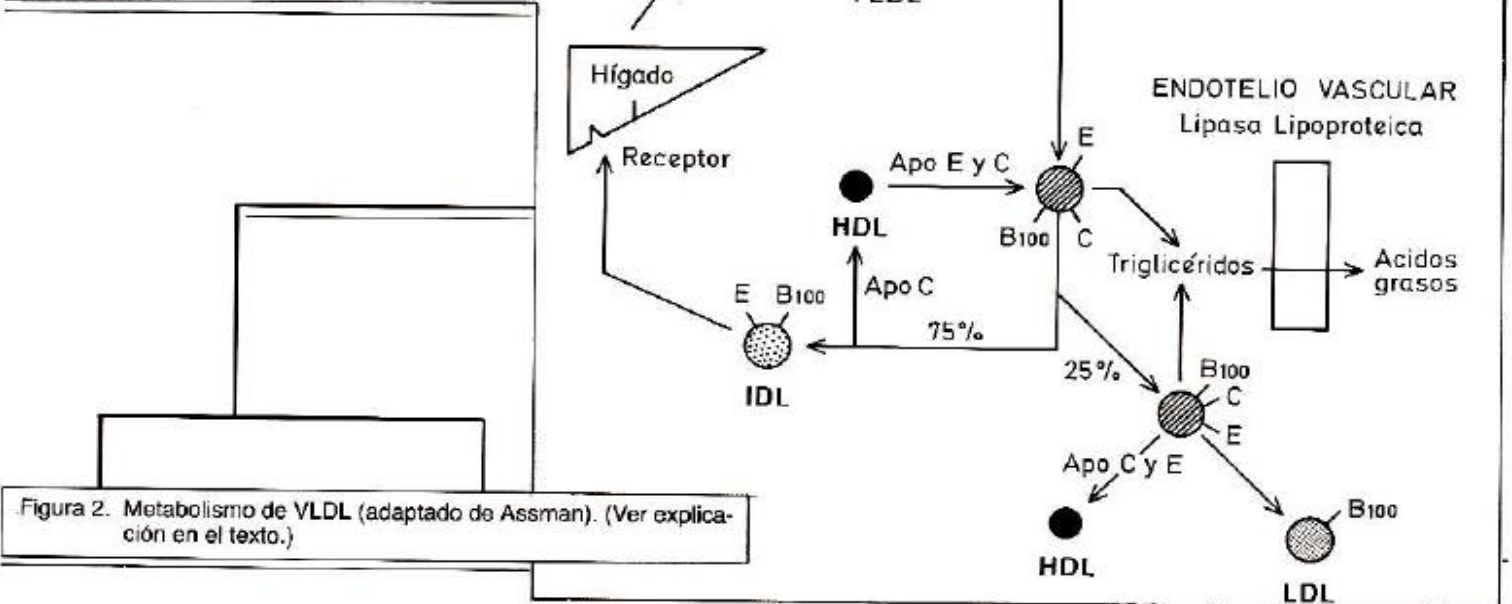


Figura 2. Metabolismo de VLDL (adaptado de Assman). (Ver explicación en el texto.)

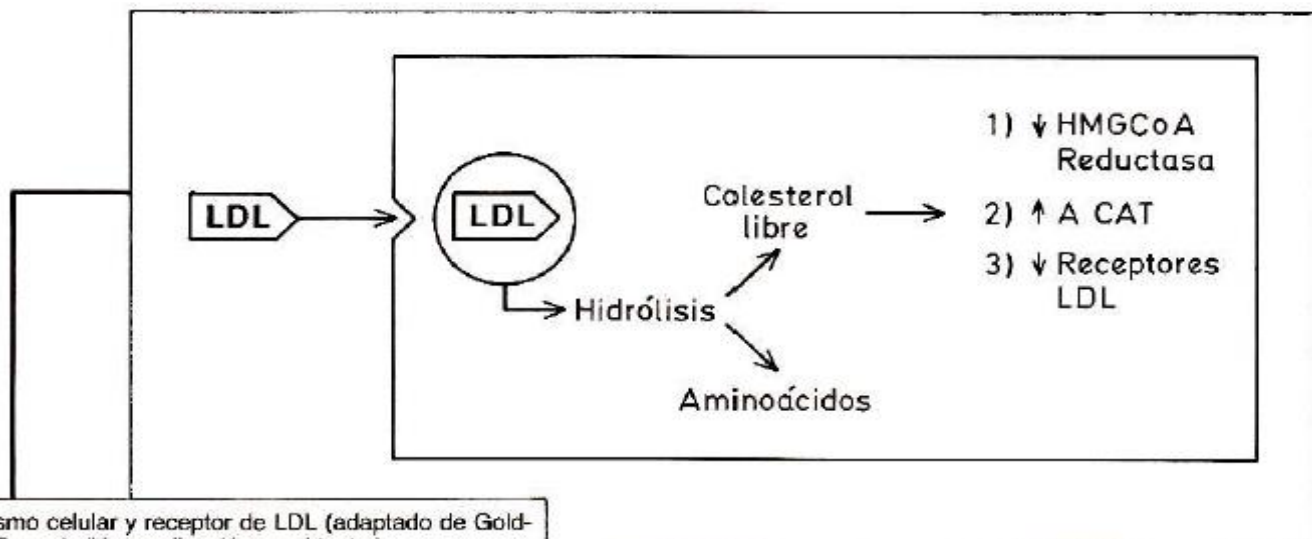


Figura 3. Catabolismo celular y receptor de LDL (adaptado de Goldstein y Brown). (Ver explicación en el texto.)

Estos tres mecanismos son claves en la comprensión de la regulación de la concentración del colesterol intracelular.

Existe otra vía, de gran trascendencia en la patogenia de la aterosclerosis, por la cual los macrófagos captan lentamente LDL, especialmente aquellas moléculas alteradas por oxidación, acetilación, glicosilación.

HDL. Son sintetizadas a nivel intestinal (ricas en apo A) y hepático (ricas en apo E). En su fase nascente tienen fosfolípidos y colesterol y son de forma laminar. Estas partículas entran en contacto con receptores celulares, lo que provoca translocación de colesterol libre a la membrana de la misma célula, el que junto a fosfolípidos y triglicéridos es transferido a HDL. En circulación, dicha molécula recibe componentes apoproteicos y lípidos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, adoptando una conformación globular (HDL3). Bajo la acción de LCAT, el colesterol libre es esterificado e internado al centro de la molécula, con lo que deja nuevos sitios en la periferia para captar nuevas unidades de colesterol libre. Parte del componente lipídico de HDL3 es transferido a VLDL y LDL usando proteínas de transferencia específicas. El balance de esta transferencia lipídica de dos vías es la ganancia neta por parte de HDL. Cuando ésta satura su capacidad de recepción pasa a denominarse HDL2 y es captada por receptores hepáticos específicos. Una proporción pequeña de esta HDL2 es captada por órganos endocrinos que requieren colesterol para su hormonogénesis.

Lp(a). Esta lipoproteína es un complejo macromolecular sintetizado a nivel hepático que combina LDL con elementos del sistema de coagulación sanguíneo. Su nivel plasmático es variable en distintos individuos y su elevación está relacionada con un alto riesgo de aterogénesis.

PAPEL DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROGENESIS

En la etiopatogenia de la aterogénesis se ha postulado el papel de factores genéticos, lipídicos y trombogénicos. Si bien aún no está totalmente aclarada, se ha definido una secuencia patogénica probable sobre la base de evidencias experimentales y bioquímicas.

Existe acuerdo unánime en que el primer evento es la injuria endotelial inducida por factores químicos, físicos o inmunes. Ello induciría peroxidación de los lípidos de la membrana y oxidación de las lipoproteínas circundantes. Los peróxidos actúan como factores quimiotácticos de monocitos, los cuales se adhieren a la íntima arterial, estimulan su migración a través de su estructura y facilitan su transformación en macrófagos. Por otro lado, a partir de la colágena expuesta por injuria, se atraen plaquetas que adhieren a la superficie

lesionada, formando el tapón plaquetario sobre el que se siguen agregando nuevas plaquetas. A partir de los macrófagos y plaquetas agregadas se secretan factores mitógenos que estimulan, por una parte, la migración de las células musculares lisas desde la capa muscular hacia la íntima y, por otra, la proliferación de células musculares lisas y de macrófagos. Ambos tipos de células captan lipoproteínas, especialmente alteradas (glicosiladas y oxidadas) o remanentes de quilomicrones y de VLDL (IDL), llevando paulatinamente a una concentración excesiva de colesterol que supera la capacidad de transporte retrógrado de las HDL. Posiblemente a través de peróxidos se destruye la célula, provocando la salida de sus componentes, lo que lleva a un proceso inflamatorio, con infiltración celular, fibrosis, hemorragias, trombosis y por último calcificación. Ello engruesa la íntima y lleva a una obstrucción paulatina del lumen, la que rara vez llega a ser total. Para producir isquemia tisular, que es el trasfondo del accidente clínico, se requiere de sobreposición de trombosis, vasoespasmo o reducción del flujo tisular mediado por otro mecanismo, como *shock*, por ejemplo.

En este contexto, las lipoproteínas pueden actuar favoreciendo la injuria endotelial, induciendo proliferación celular y condicionando la destrucción celular secundaria al depósito de lípidos, consecuencia del desequilibrio entre captación y capacidad de remoción.

La Lp(a) podría tener un importante papel, ya que tiene poca afinidad por el receptor fisiológico de LDL y es ávidamente captada por los receptores de los macrófagos y, por otra parte, por tener su componente apoproteico acción antifibrinolítica.

DISLIPIDEMIA Y PANCREATITIS

Es poco lo que se conoce acerca del mecanismo íntimo de esta asociación. Es un hecho reconocido que los pacientes con hipertriglicéridemias extremas, en especial hiperquilomicronemias, tienen un elevado riesgo de pancreatitis aguda. Igualmente, se ha reconocido que un significativo número de pacientes con pancreatitis aguda presentan hipertriglicéridemias post-prandiales, lo que sugiere un defecto genético en el manejo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Se ha postulado que una hidrólisis excesiva de los quilomicrones, estimulada por el incremento de sustrato en el lecho vascular pancreático, daría origen a un exceso de ácidos grasos libres, los que activarían factores de coagulación, condicionando microtrombos, e interactuarían con el calcio a nivel de membrana, induciendo daño capilar.

CLINICA DE LAS DISLIPIDEMIAS

Identificación del dislipidémico

Conforme con su definición, las dislipidemias son síndromes caracterizados por alteración de los niveles séricos de lipoproteínas y de sus lípidos componentes a un nivel que comprometen la salud. El primer paso clínico es definir al portador de una dislipidemia.

Exámenes específicos para el diagnóstico de dislipidemia. A nivel individual se requiere determinar en forma repetida (al menos dos veces), debido a la variabilidad de su medición, los niveles del colesterol total, de HDL, de triglicéridos séricos, estimar las concentraciones de LDL y hacer una prueba de quilomicrones. Todos estos exámenes deben efectuarse con un ayuno previo de 12 horas.

La estimación de LDL debe hacerse según las sugerencias de Friedwald.

$$\text{Colesterol de LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{Triglicéridos}/5 + \text{C-HDL})$$

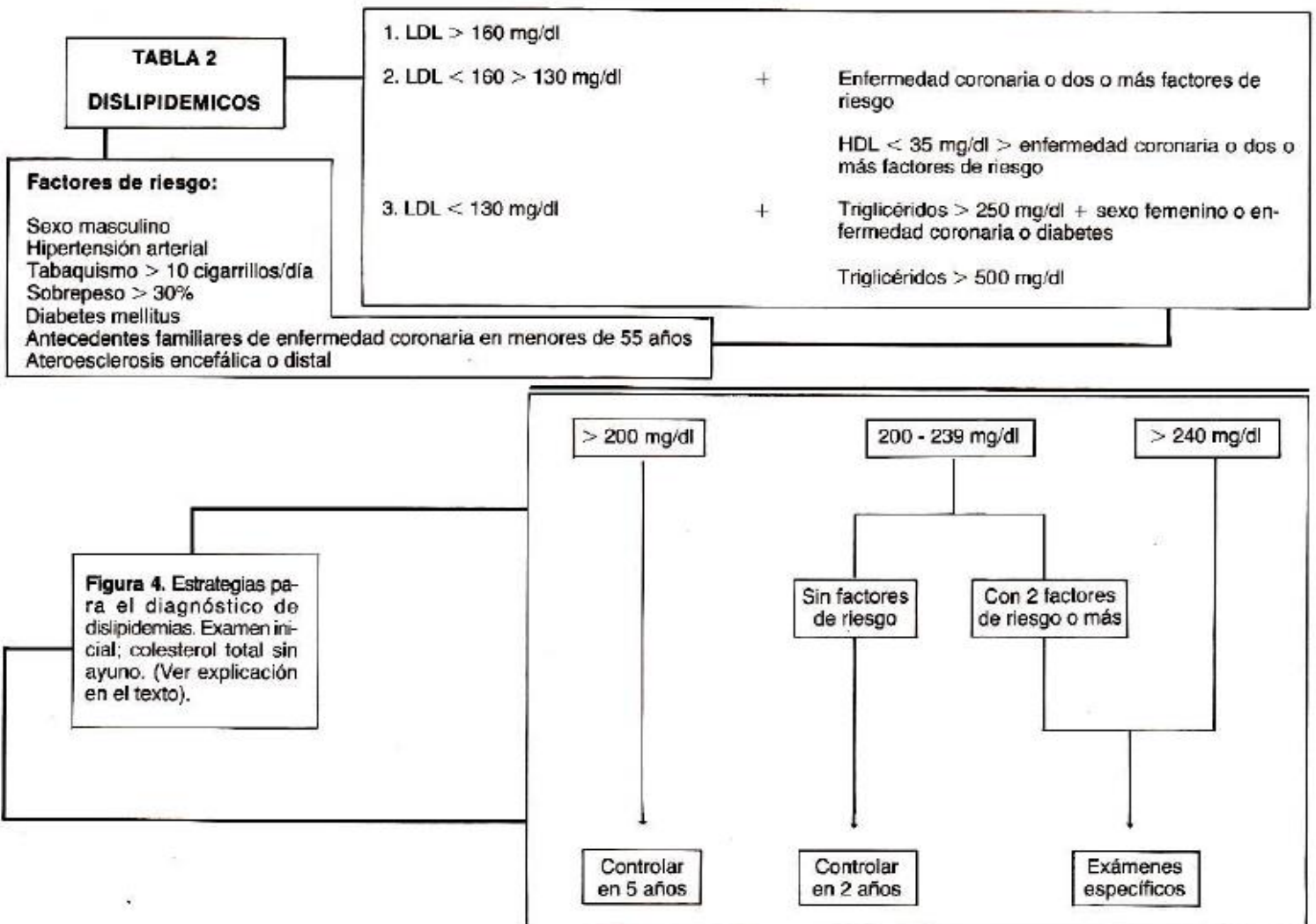
Esta fórmula es válida siempre que los niveles de triglicéridos no superen la cifra de 300 mg/dl.

De acuerdo a normas internacionales, y a nuestro juicio, deben ser considerados como dislipidémicos e iniciar terapia los individuos que tengan las condiciones indicadas en la Tabla 2.

La determinación exclusiva del colesterol total sin ayuno previo es aceptable como actitud de pesquisa, estimándose en general que un individuo que presenta niveles bajo 200 mg/dl no requiere de mayor investigación. Igual conducta se aplica cuando existen valores bajo 240 mg/dl y existen menos de dos factores de riesgo. En la Figura 4 se presenta el diagrama de flujo adoptado por la Asociación de Cardiología Americana para la pesquisa de dislipidemias.

Se han definido como factores de riesgo el ser hombre, hipertenso, fumador de más de 10 cigarrillos al día, tener un sobrepeso mayor de 30%, tener diabetes mellitus, presentar antecedentes familiares de cardiopatía coronaria en menores de 55 años y ser portador actual de aterosclerosis encefálica o distal.

Una vez hecho el diagnóstico de dislipidemia debe establecerse su clasificación fenotípica y su posible etiología.



Clasificación fenotípica

La clasificación fenotípica (Tabla 3) propuesta por Fredrickson tiene como objetivo fundamental unificar el lenguaje a nivel nacional e

internacional. Esta clasificación no implica etiología, salvo en el tipo I y III, ya que cada uno de los otros tipos puede deberse a causas genéticas o secundarias (ambientales o patológicas). Por lo anterior, esta clasificación no es indispensable para definir un plan terapéutico, el que, por otra parte, se establece según criterios de etiología.

TABLA 3

CLASIFICACION FENOTIPICA DE LAS DISLIPIDEMIAS

FENOTIPO	DEFECTO LP	ASPECTO PLASMA	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	C-HDL
I	Quilo	Anillo cremoso	Elevado	Muy elevado	Normal o bajo
Ila	LDL	Claro	Elevado	Normal	Normal
Ilb	LDL y VLDL	Turbio	Elevado	Poco elevado	Normal o bajo
III	IDL	Turbio	Elevado	Elevado	Normal
IV	VLDL	Turbio	Poco elevado	Elevado	Normal o bajo
V	Quilo y VLDL	Cremoso	Elevado	Muy elevado	Bajo
VI	HDL	Claro o turbio	Normal	Normal o elevado	Bajo

Diagnóstico etiológico

En la etiología de las dislipidemias se reconocen defectos genéticos primarios, patologías condicionantes de alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas y factores ambientales (Tabla 4). No es extraño observar formas mixtas, en que un defecto primario genético requiera para expresarse de la coexistencia de una patología o una condición ambiental.

Los principales defectos genéticos primarios son la hipercolesterolemia familiar, la dislipidemia familiar combinada, la hipercolesterolemia poligénica, la disbetalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia familiar, no existiendo datos claros para cuantificar el déficit genético de HDL. Se ha estimado que los defectos genéticos presentes en un 4,5% de la población general y en un 35% de una población con cardiopatía coronaria precoz.

La hipercolesterolemia familiar se observa en un 0,2% de la población general y en un 5% de los coronarios. Se caracteriza por una elevación exclusiva del colesterol de LDL en el individuo índice y en sus familiares. Se produce por una reducción de receptores periféricos y hepáticos de LDL o defectos en su internación.

La dislipidemia familiar combinada se observa en un 2% de la población general y en 15% de los coronarios. Su etiología es aún desconocida; se caracteriza por elevación de VLDL y/o LDL en el caso índice y sus familiares, en un contexto familiar de cardiopatía coronaria.

La hipercolesterolemia poligénica, observada en un 2% en la población general y en un 10% en coronarios, es de etiología aún desconocida; se manifiesta por elevación moderada del colesterol de LDL, con antecedentes familiares de igual condición. Se piensa que puede deberse a una desregulación de los mecanismos de homeostasis del colesterol frente a la ingesta de colesterol y grasa y pudiera asociarse a la presencia de la isoforma 4 de la apo E.

La disbetalipoproteinemia, observada en un 0,02% de la población general y en menos del 1% de la población de coronarios, se caracteriza por una concentración elevada de remanentes de quilomicrones y de VLDL (IDL), por ausencia de apo E o por la condición de homocigoto E2/E2, que es poco afin a los receptores.

La hipertrigliceridemia familiar se presenta en un 0,2% de la población general y en 4% de los coronarios; se caracteriza por un

TABLA 4
ETIOLOGIA DE LAS DISLIPIDEMIAS

GENETICA	PATOLOGIAS ASOCIADAS	DIETA	DROGAS
Hipercolesterolemia familiar	Diabetes mellitus	↑ Colesterol	β-bloqueadores
Dislipidemia familiar combinada	Obesidad	↑ Grasas saturadas	Diuréticos
Hipercolesterolemia poligénica	Hipotiroidismo	↑ Glúcidos refinados	Estrógenos
Disbetalipoproteinemia	Colestasia	↓ Alcohol	Gestágenos
Hipertrigliceridemia	Insuficiencia renal	↓ Grasas totales	Andrógenos
Déficit de APO A1	Síndrome nefrótico		Anabólicos
MIXTAS			

incremento de VLDL, por una síntesis excesiva o defecto de su catabolismo.

Las hiperquilomicronemias son enfermedades muy poco frecuentes, producto de alteraciones de la lipasa lipoproteica, que dificultan la clarificación de quilomicrones del plasma e inducen una hipertriglicéridemia grave. En niños existe un defecto genético cuyo principal riesgo es el desarrollo de pancreatitis aguda recurrente. En personas adultas puede observarse un defecto parcial de lipasa, primario o secundario a enfermedades asociadas (alcoholismo, diabetes) que se caracteriza por incremento de quilomicrones y VLDL.

El déficit de HDL se caracteriza por niveles de C-HDL bajos, debidos a un defecto primario de la síntesis de apo A o del sistema de lipasa. También pueden observarse como consecuencia de obesidad, diabetes, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y de desequilibrios en la dieta (dieta pobre en grasas y rica en glúcidos). Cuando el déficit de HDL se asocia a niveles normales de triglicéridos, puede sospecharse un defecto genético en la síntesis de apo A1. El riesgo de déficit de HDL es cardiovascular, especialmente con niveles marcadamente bajos (menos de 25 mg/dl).

Entre las enfermedades más destacadas en la génesis de dislipidemias se encuentran la diabetes mellitus, la obesidad, el hipotiroidismo, la colestasis, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico.

En la diabetes mellitus existe síntesis exagerada de VLDL y alteración de su catabolismo por defecto del sistema lipasa lipoproteico. Se observa una elevación de las VLDL, reducción de las HDL y ocasionalmente elevación de los quilomicrones. En la obesidad, estrechamente interrelacionada con la diabetes mellitus, se presenta igual patrón, salvo que es excepcional la elevación de quilomicrones en ayunas.

En el hipotiroidismo existe una elevación de las LDL, ya que esta hormona modula en forma positiva el número de receptores de LDL.

En la colestasia existe retención de una lipoproteína biliar o lipoproteína X, que tiene iguales características físico-químicas que las de LDL.

En la insuficiencia renal existe un defecto en el sistema lipasa lipoproteico. Se reduce el catabolismo de VLDL y se elevan sus concentraciones, junto a una reducción del colesterol de HDL.

En el síndrome nefrótico en etapa precoz existen una secreción aumentada de VLDL y un exceso de eliminación de HDL por vía urinaria. En etapas más avanzadas se reduce la clarificación de las LDL, elevándose su concentración.

Entre los factores ambientales destacan los desequilibrios de la dieta, la ingesta excesiva de alcohol y la ingestión de drogas. Una ingesta excesiva de colesterol y grasas saturadas reduce el número de receptores periféricos para LDL y eleva sus concentraciones en individuos susceptibles. Un aporte excesivo de glúcidos refinados reduce el colesterol de HDL. Los betabloqueadores y diuréticos, al producir resistencia insulínica, elevan las VLDL y reducen las HDL. Los estrógenos estimulan la secreción de VLDL y los progestágenos reducen las HDL y la clarificación de las LDL. Los andrógenos y anabólicos incrementan las LDL.

Para una mejor comprensión de las etiologías, en la Tabla 5 se presenta un resumen de las mismas según su clasificación fenotípica.

El diagnóstico etiológico es indispensable para enfrentar en forma racional el tratamiento. Para lograrlo se requiere de un examen orientado al paciente, que incluye al menos los siguientes elementos: **Anamnesis remota.** Deben distinguirse antecedentes familiares de dislipidemias, patología coronaria, pancreatitis aguda, diabetes mellitus, hipotiroidismo. Además es necesario indagar sobre antecedentes personales de aterosclerosis clínica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, patología renal o hepática. Finalmente, debe hacerse una encuesta alimentaria y de ingestión alcohólica y de drogas.

TABLA 5
CLASIFICACION FENOTIPICA Y ETIOLOGIAS SEGUN TIPO

TIPO	ETIOLOGIAS
I	Genética
II	Genética Hipotiroidismo Síndrome nefrótico Colestasia Dieta Drogas (andrógenos, anabólicos, progestágenos)
IIIB	Genética Síndrome nefrótico Dieta Progestágenos
III	Genética
IV	Genética Diabetes Obesidad Insuficiencia renal Síndrome nefrótico Dieta Alcohol Estrógenos
V	Genética Diabetes Alcohol
VI	Genética Obesidad Diabetes Dieta Insuficiencia renal Síndrome nefrótico

Finalmente, debe hacerse una encuesta alimentaria y de ingestión alcohólica y de drogas.

Examen físico. Evaluación del estado nutritivo, busca de signos de depósitos lipídicos (xantomas eruptivos, tendinosos, tuberosos, palmar, xantelasma y arco senil). Pesquisa de estigmas de daño hepático o renal.

Exámenes de laboratorio. En forma complementaria se requiere de un estudio de hormonas tiroideas, pruebas de función hepática y renal. En caso de existir antecedentes familiares de diabetes, macrosomía fetal o dislipidemias que afecten a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, se debe realizar una sobrecarga oral a la glucosa.

Ante la falta de disponibilidad de métodos para asegurar la etiología genética primaria, el clínico debe sospecharla cuando existen antecedentes familiares de dislipidemia, de cardiopatía coronaria precoz o de pancreatitis aguda necrótica hemorrágica, en casos con niveles de lípidos muy elevados o con depósitos de lípidos y ante la falta de respuesta a la corrección de patologías causales, dieta o sustitución de drogas. Al existir fuertes sospechas de una etiología primaria se puede esperar un resultado limitado con el enfrentamiento habitual y deberá pensarse en el uso de la farmacoterapia. ❖

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Grundy, S.M. Hipertriglicéridemia, mechanism, clinical significance and treatment. *Med Clin N Am* 1982; 66:519-530.
2. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986; 314:448-456.

3. Steinberg, D. Metabolism of lipoprotein and their role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 18:1-23.
4. Steinberg, D., Parthasaray, S., Lorew, T.E., Khoo, J.C., Witzum, J.L. Beyond cholesterol: modification of LDL that increase atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-924.
5. Shaffer, E.J., Levi, R.I. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312:1300-1310.